

Komedikasjon av metoprolol og antidepressiva før og etter innføring av interaksjonsdatabasen APRIORI i apotek

Arezo Houman



Masteroppgave i farmasi

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap

Farmasøytisk institutt

Det matematiske-naturvitenskapelig fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Desember 2014

Komedikasjon av metoprolol og antidepressiva før og etter innføring av interaksjonsdatabasen APRIORI i apotek

Arezo Houman



Masteroppgave i farmasi

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap

Farmasøytisk institutt

Det matematiske-naturvitenskapelig fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Desember 2014

Veiledere:

Ane Gedde-Dahl

Espen Molden

© Arezo Houman

2014

Komedikasjon av metoprolol og antidepressiva før og etter innføring av
interaksjonsdatabasen APRIORI i apotek

Arezo Houman

<http://www.duo.uio.no>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Forord

Denne masteroppgaven er utført i perioden august 2013 til desember 2014 ved Institutt for naturvitenskapelige helsefag, Høgskolen i Oslo og Akershus. Veiledere for oppgaven har vært Ane Gedde-Dahl (Førsteamanuensis, Institutt for naturvitenskapelige helsefag, Høgskolen i Oslo og Akershus) og Espen Molden (Professor, Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo).

Arbeidet med oppgaven har vært en lang og krevende prosess, men meget utbytterikt i farmakologi feltet og klinisk farmasi. Dette er et fagområde som interesser meg spesielt, og jeg har hatt stor glede av å jobbe med den.

En spesiell takk går til Ane Gedde-Dahl og Espen Molden, som har veiledet meg gjennom denne oppgaven. Takk for nyttige innspill og støtte underveis i arbeidet.

Oppgaven ville ha vært vanskelig å gjennomført uten opplæring i SPSS. Spesielt takk til min veileder Ane Gedde-Dahl som har vært tålmodig og hjelpsom i akutte vanskeligheter med SPSS.

Takk til Kirsti Hjelme på Statens legemiddelverk (seniorrådgiver ved seksjon for legemiddelrefusjon) som hjalp meg med å avgrense refusjonskoder til oppgaven.

Mye var nytt under arbeidet med masteroppgaven, både arbeidssted og arbeidsmiljø, det faglige og tekniske arbeidet. Jeg setter stor pris på at jeg fikk muligheten til å være på Høgskolen i Oslo og Akershus for gjennomføring av masteroppgaven. Dette var noe meget positivt og opplevelsesrikt for meg, som jeg vil ta med meg videre i livet.

Til slutt må jeg takke familie og venner som har støttet meg og vært der for meg.

Oslo, 15.desember 2014

Arezo Houman

Sammendrag

Hensikt

Interaksjonsdatabasen APRIORI ble implementert i apotekenes resepthåndteringssystem (FarmaPro) i 2008/09. Behandling med metoprolol i kombinasjon med potente/moderate CYP2D6-hemmere kan føre til kraftig økning i plasmakonsentrasjonen av metoprolol, og dermed risiko for alvorlige bivirkninger. Hensikten med denne studien var å undersøke om implementering av APRIORI har bidratt til redusert forskrivning av interagerende legemiddelkombinasjoner, eksemplifisert ved komedikasjon av metoprolol og CYP2D6-hemmende antidepressiva.

Metode

Oppgaven tok utgangspunkt i forskrivningsdata fra Reseptregisteret for betablokkere (ATC-kode C07A) og antidepressiva (ATC-kode N06A) i 2007 og 2012. Det ble undersøkt hvor mange metoprololbrukere som fikk utlevert antidepressiva karakterisert som potente CYP2D6-hemmere (paroksetin, fluoksetin og bupropion), moderate CYP2D6-hemmere (escitalopram, citalopram og duloksetin) og antidepressiva med begrenset interaksjonspotensial (sertralin, venlafaksin, mirtazapin, mianserin og reboksetin). Odds ratio for metoprolol i kombinasjon med interagerende versus ikke-interagerende antidepressiva i 2012 versus 2007 ble beregnet.

Resultater

Antall kontinuerlige metoprololbrukere (≥ 3 uttak årlig) økte fra 184 134 i 2007 til 209 120 i 2012 (14 %), mens antall kontinuerlige antidepressivabrukere (≥ 2 uttak årlig av samme preparat) økte fra 169 899 til 176 842 (4 %) i tilsvarende periode. I samsvar med økningen i totalt antall antidepressivabrukere, økte antall kontinuerlige brukere av potente CYP2D6-hemmende antidepressiva med 6 % fra 18 842 til 19 903. I alt 15 658 og 17 065 personer ble kombinasjonsbehandlet med metoprolol og antidepressiva i henholdsvis 2007 og 2012. Metoprololbrukere hadde en signifikant lavere odds for å få forskrevet potente CYP2D6-hemmere, sammenlignet med andre antidepressiva, i 2012 versus 2007 (OR 0,77; 95 % KI 0,71-0,84). Samtidig ble det observert en høyere odds for komedikasjon med moderate CYP2D6-hemmere (OR 1,20; 95 % KI 1,15-1,25) og antidepressiva med begrenset interaksjonspotensial (OR 1,27; 95 % KI 1,21-1,33).

Konklusjon

Antall metoprololbrukere komedisinert med potente CYP2D6-hemmende antidepressiva er redusert fra 2007 til 2012. Dette indikerer at bruk av interaksjonsdatabasen APRIORI i apotek kan ha bidratt til å redusere risiko for uheldige effekter som følge av legemiddelinteraksjoner.

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Legemiddelinteraksjoner.....	1
1.2	Håndtering av legemiddelinteraksjoner i apotek	1
1.3	APRIORI.....	3
1.4	Interaksjoner mellom metoprolol og antidepressiva.....	4
1.5	Hensikt.....	7
2	Materiale og metode	8
2.1	Datamateriale	8
2.2	Avgrensninger.....	9
2.3	Analysen og datapresentasjon	10
2.4	Personvern/etikk	10
3	Resultater.....	11
3.1	Demografiske karakteristika	11
3.2	Kontinuerlige betablokkerbrukere	13
3.3	Kontinuerlige antidepressivabrukere	13
3.4	Samtidig bruk av betablokkere og antidepressiva	14
4	Diskusjon	17
4.1	Metodologiske forhold.....	21
5	Konklusjon.....	22
	Referanser.....	23
	Vedlegg.....	27

1 Innledning

1.1 Legemiddelinteraksjoner

Legemiddelinteraksjoner handler om et legemiddels evne til å modifisere virkningen av et annet legemiddel som er administrert samtidig (1). Avhengig av pasientens kjønn, alder, helsetilstand, legemiddelbehandling osv. kan interaksjonens alvorlighetsgrad variere fra person til person (2). Det er nødvendig at legemiddelbehandlingen individualiseres, slik at det i hvert tilfelle vurderes om eventuelle fordeler oppveier risikoen ved legemiddelinteraksjonen (3, 4). Legemiddelinteraksjoner deles inn i to hovedgrupper, farmakodynamiske eller farmakokinetiske (4).

Farmakokinetiske interaksjoner inntreffer når et legemiddel påvirker absorpsjonen, proteinbindingen, distribusjonen, metabolismen eller ekskresjonen til et annet legemiddel, og fører til endret plasmakonsentrasjon (4). Hos pasienter med optimal legemiddeleffekt vil verken overdreven eller manglende legemiddelbehandling være gunstig. Farmakokinetiske interaksjoner kan påvises og kvantifiseres ved å måle konsentrasjonen av det aktuelle legemidlet i serum (4).

1.2 Håndtering av legemiddelinteraksjoner i apotek

Problematikken i et legemiddelregime kan knyttes til antall forskrevne preparater i kombinasjon, med ulike doseringer for de respektive preparatene (5). Et godt profesjonssamarbeid mellom rekvirenten og farmasøyten er viktig for å detektere og håndtere interaksjoner som kan bli oversett (6). Arbeidet med å identifisere interaksjoner kan være vanskelig for farmasistudenter, nyutdannede farmasøyter, og til med noen ganger for erfarne farmasøyter. For å sikre optimal legemiddelbehandling er det viktig å identifisere interaksjoner i tide (6).

For å øke pasientsikkerheten bør tilgjengelige datakilder benyttes oftere, og kommunikasjonen styrkes mellom pasient og helsepersonell (7). I en studie utført på et sykehus ble effekten av ni datascreeningprogrammer for legemiddelinteraksjoner vurdert i

kombinasjon med eventuelle farmasøytintervensjoner (8). Fire av ni datascreeningprogrammer ble regnet som effektive i identifisering av legemiddelinteraksjoner, spesielt Pharmavista som inneholdt mer sofistikert informasjon i forhold til de andre programvarene. Bruken av et datascreeningsprogram for å håndtere legemiddelinteraksjoner var nyttfullt og effektivt. Studien konkluderte med at ingen databaser er fullkomne, men det er viktig å kjenne til styrker og svakheter ved bruken av et interaksjonsverktøy, for å få best mulig utbytte av det (8).

I en studie ble et varslingssystem med innhold av pasientspesifikke data utviklet av et apotekteam, evaluert for identifikasjon av legemiddelinteraksjoner (9). Tilbakemelding fra forsøkspersonene var at et slikt vellykket varslingssystem ville gi store gevinster, i forhold til andre standardiserte varsler uten støtteinformasjon. Blant annet kan det bidra til tidsbesparelse i rekvirentenes praksis (9).

I en annen studie ble håndteringen av potensielt alvorlige interaksjoner vurdert i sveitsiske apotek (10). Bruken av et interaksjonsverktøy for å identifisere mulige legemiddelinteraksjoner var utbredt i de sveitsiske apotekene (90,2 %). Dataprogrammet ble sett på som en primærkilde for støtteinformasjon. Kvaliteten på programvaren vurderte de som sensitiv for identifikasjon av potensielt alvorlige ($80,5 \pm 29,6$ %) og relevante ($38,3 \pm 32$ %) interaksjoner. I tillegg utgjorde overstyringsraten 14 %. Farmasøytene fokuserte mest på detaljer ved dosejustering, samt ønsket de mer informasjon om alternative legemidler (10).

En svensk studie undersøkte effekten av implementeringen av interaksjonsdatabasen, SFINX, ved å se på antall brukere av potensielt alvorlige legemiddelinteraksjoner mottatt på resept i primærhelsetjenesten (11). Det ble sett på 14 alvorlige interaksjoner etter implementeringen av SFINX. Resultatene indikerte at integreringen av SFINX reduserte antall potensielle legemiddelinteraksjoner med 17 %. Forskjellen de observerte i en 4 måneders studieperiode (2006-2007) var ikke betydelig, men nok til at det ble påvist fremgang i bruken av verktøyet og at det var utbytterikt (11).

I 2008/09 fikk apotekenes resepthåndteringssystem (FarmaPro) i Norge implementert en interaksjonsdatabase, APRIORI, for å øke effektiviteten og kvaliteten av interaksjonshåndteringen (12). Det unike med APRIORI var at interaksjonsdatabasen var kun

tilgjengelig for apotekene. Rekvirentene hadde ikke tilgang til APRIORI, men de kunne anvende DRUID som en interaksjonsdatabase i deres praksis. APRIORI erstattet DRUID, hvor hensikten var å få mer apotekrettet informasjon. Løsningsforslag med alternative legemidler uten interaksjonsrisiko ble inkludert i databasen, for å lette håndteringen av legemiddelinteraksjoner. I neste rekke var det ønskelig å forhindre koforskrivning av interagerende kombinasjoner ved å undersøke om implementeringen av APRIORI har hatt noe effekt. I forbindelse med dette var det ønskelig å studere en legemiddelkombinasjon som er brukt mye (13), betablokkere (metoprolol) sammen med antidepressiva (CYP2D6-hemmere). Det har tidligere vært rapportert at bruken av komedikasjonen har medført alvorlige bivirkninger som bradykardi og AV-blokk (14, 15). Interaksjonen manifesterer seg klinisk, jo lengre pasienten bruker kombinasjonsbehandlingen (4).

Betablokkere og antidepressiva er fremdeles en omfattende og stadig voksende legemiddelgruppe hos henholdsvis pasienter med/uten hjerte-karlidelser og psykiatriske lidelser (13). Det var ønskelig å undersøke hvor mange metoprololbrukere som behandles med potente CYP2D6-hemmende antidepressiva versus andre antidepressiva med begrenset/ingen CYP2D6-hemming. Det finnes mange CYP2D6-hemmere, men mange av disse er antidepressiva og derfor valgte vi å avgrense CYP2D6-hemmerne til å gjelde antidepressiva. Utvalget ble bestemt til å være en populasjon med antidepressivabrukere og en populasjon med betablokkerbrukere fra henholdsvis 2007 og 2012. Antall brukere med denne type koforskrivning før (2007) og etter (2012) implementering av APRIORI, kan benyttes som en ”indikator” på hvor vellykket apotekenes interaksjonshåndtering har vært når det gjelder å begrense interaksjonsrisikoen i den norske befolkning.

1.3 **APRIORI**

APRIORI erstattet DRUID som interaksjonsmodul i FarmaPro for flere år siden. APRIORI skiller seg fra DRUID ved at databasen er spesiallaget for apotekenes behov.

Støtteinformasjon i APRIORI er bedre utdypet enn i DRUID. APRIORI var en interaksjonsdatabase som inneholdt ca. 750 interaksjoner mellom reseptbelagte legemidler. APRIORI inkluderte ikke interaksjoner med reseptfrie legemidler, naturlegemidler, helsekostpreparater, rus- og nytelsesmidler (alkohol og tobakksrøyk) (12).

Databasen var integrert i det elektroniske reseptregistreringsprogrammet FarmaPro i 2008/09, som ble benyttet i alle norske apotek (12). Dersom en interaksjon ble detektert i FarmaPro, fremkom dette som en varsel på dataskjermen. I tillegg til varselet ble det gitt støtteinformasjon som tilrettela for håndteringen av interaksjonen. Dette inkluderte følgende elementer: interaksjonsmekanisme, dokumentasjonsgrunnlag, klinisk konsekvens, legemiddelalternativer, eventuell dosetilpasning og referanser. Målsettingen var at databasen skulle øke effektiviteten og kvaliteten på interaksjonshåndteringen i norske apotek (12).

I 2013 ble APRIORI erstattet av interaksjonsdata levert av Legemiddelverket (FEST-forskrivnings og ekspedisjonsstøtte), som er tilrettelagt for bruk i elektroniske journalsystemer (16). Legemiddelverkets interaksjonsdatabase er langt på vei bygget opp etter mønster fra APRIORI (16). Nå er brukerveiledningen tilgjengelig for rekvirentene også, for å gi en unik mulighet til informasjon i forskrivningsøyeblikket (16).

1.4 Interaksjoner mellom metoprolol og antidepressiva

Statistikk fra reseptregisteret i 2013 viser at 367 289 personer brukte betablokkere (C07A) og 312 877 personer brukte antidepressiva (N06A) (13). Tidligere studier har vist at depresjonsslidelse sees ofte ved hjerte-karsykdommer (17, 18, 19, 20). Medvirkende faktorer for henholdsvis hjerte-karsykdom og depresjon er blant annet økende alder, kjønnsforskjeller og livsstil (21, 22). Blodtrykket hos kvinner starter på et lavere nivå enn menn, men de ender på et høyere trykk (23, 24). Omfattende bruk av henholdsvis betablokkere og antidepressiva over lang tid (13), er bekymrende for at kombinasjonsbruken av metoprolol og antidepressiva som er potente/moderate CYP2D6-hemmere kan øke (25, 26). Kombinasjonen metoprolol og komedikasjon med antidepressiva som er potente CYP2D6-hemmere er av klinisk betydning, grunnet interaksjonsrisiko for bradykardi og AV-blokk (27, 28, 29, 30, 31).

Paroksetin er vist å gi 4-6 ganger økning i plasmakonsentrasjonen av metoprolol (32), og dette gjelder trolig for fluoksetin og bupropion også (30, 31, 33, 34). For den interagerende kombinasjonen mellom metoprolol og paroksetin er det rapportert både alvorlig bradykardi

og AV-blokk (27, 28, 29). For de to sistnevnte i kombinasjon med metoprolol er det i to kasusrapporter observert svært lav hjerterefrekvens (30). De moderate CYP2D6-hemmerne escitalopram, citalopram og duloksetin, er vist å gi 2-3 ganger økning i plasmakonsentrasjonen av metoprolol (35). Sertralin, venlafaksin, mianserin, mirtazapin og reboksetin er vist å ikke inneha CYP2D6-hemmende egenskaper (25, 33, 36, 37). Ifølge en studie var relativ økning i plasmakonsentrasjon av metoprolol minst for sertralin, dvs. ca. 50 % (35).

Komedikasjon med potente CYP2D6-hemmere inkluderer fluoksetin, bupropion eller paroksetin, som utgjør en kraftig interaksjon som bør unngås hos metoprololbrukere (25). Den interagerende kombinasjonen mellom metoprolol og de moderate CYP2D6-hemmerne, escitalopram, citalopram eller duloksetin, bør også tas på alvor med hensyn til eventuelle overdoseringssymptomer/bivirkninger (25). Den sistnevnte antidepressiva med begrenset interaksjonsrisiko (sertralin, venlafaksin, mianserin, mirtazapin og reboksetin), foretrekkes som alternative ikke-interagerende antidepressiva i kombinasjon med metoprolol (25). I tilfeller hvor det er ønskelig å påbegynne behandling med metoprolol, vil det kunne være nødvendig med dosetilpasning (25).

Pasientgruppen stabilisert på antidepressiva med CYP2D6-hemming med behov for betablokkerbehandling, kan alternativt bruke atenolol eller bisoprolol som ikke metaboliseres av CYP2D6 (25, 38, 39). Disse alternative betablokkerne kan imidlertid ha dokumentasjon og indikasjonsområde som skiller seg fra metoprolol (40, 41, 42, 43). I en nyere studie ble risiko ratio for hjerteinfarkt for atenolol og andre betablokkere sammenliknet med andre antihypertensiva (44). Hos ikke-atenololbehandlede hypertonicere var den 0,86 (95 % KI 0,67-1,11), mens den for atenololbehandlede individer var 1,05 (95 % KI 0,91-1,21). I en fornyet analyse ble det observert 13 % statistisk signifikant lavere hyppighet av hjerteinfarkt hos ikke-atenolol betablokkerbrukere sammenliknet med pasienter som brukte atenolol (44). Dette indikerer en forskjell i effekten av atenolol versus andre betablokkere (44).

I en retrospektiv tversnittstudie studerte de etterlevelse/oppfølging av anbefalinger for CYP2D6-legemiddelinteraksjoner i Sverige (45). Det ble sett på forskrivningsdata av CYP2D6-substrater (metoprolol, donepezil, galantamin, kodein, tamoksifen) i kombinasjon med SSRI med betydelig/begrenset CYP2D6-hemming (paroksetin/fluoksetin og citalopram/escitalopram/sertralin), i forhold til alternative legemidler (atenolol, rivastigmin,

propoksyfen, anastrozol) (45). Resultatet viste at pasienter som brukte fluoksetin/paroksetin hadde 20 % lavere sannsynlighet for å bli komedisinert med metoprolol (OR 0,80; 95 % KI 0,76-0,85), i forhold til pasienter med citalopram/escitalopram/sertralin (45).

1.5 Hensikt

Hensikten med denne studien var å undersøke om implementering av APRIORI har bidratt til redusert forskrivning av interagerende legemiddelkombinasjoner, eksemplifisert ved komedikasjon av metoprolol og CYP2D6-hemmende antidepressiva.

2 Materiale og metode

2.1 Datamateriale

Undersøkelsen var en retrospektiv tversnittsanalyse av forskrivningsdata for henholdsvis betablokkere og antidepressiva i 2007 og 2012. Datafiler ble bestilt fra nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret). Reseptregisteret inneholder statistikk over utlevering av legemidler på resept i Norge (46).

Året 2007 ble valgt fordi interaksjonsverktøyet APRIORI ble implementert i apotekenes registreringssystem FarmaPro i løpet av 2008/09 (12). Da APRIORI ble avviklet og erstattet av interaksjonsverktøyet FEST i 2013 (16), ble året 2012 valgt som andre studieår .

Følgende variabler fra hver enkelt utlevering ble inkludert i studien:

- Pasientløpenummer, kjønn, fødselsår, dødsår
- Forskrivers løpenummer
- Utleveringsdato
- ATC-kode
- Tablettstyrke
- Refusjonskoder

Utgangspopulasjonen for undersøkelsen var alle individer som hadde fått minst én utlevering av en betablokker (ATC-gruppe C07A) og alle individer som hadde fått minst én utlevering av et antidepressivt legemiddel (ATC-gruppe N06A). Datauttaket ble gjort for årene 2007 og 2012.

2.2 Avgrensninger

Studien inkluderte bare trygderesepter (resepter som gir rett til refusjon etter blåreseptforskriften §2 og/eller §3a), normalresepter ble ekskludert grunnet manglende informasjon om indikasjon. I 2007 ble indikasjonene for betablokkere avgrenset til å gjelde refusjonspunkt 12 (kardiologi), mens refusjonspunkt 18 (psykiatri) ble benyttet for antidepressiva. Ettersom datafilen fra 2012 inneholdt nye refusjonskoder basert på ICPC-2/ICD-10, ble det laget en liste over koder som tilsvarte tidligere punkt 12 og 18 (vedlegg 2 og 3). Listen ble kontrollert og revidert av Kirsti Hjelme, Statens legemiddelverk.

Resepter med injeksjonsformuleringer ble ekskludert fra datamaterialet. Individer som hadde fått utlevert forskjellige preparater i samme legemiddelgruppe (betablokkere og/eller antidepressiva) ble også ekskludert.

Kontinuerlige betablokkerbrukere ble definert som individer med minst tre utleveringer i løpet av året, mens individer med minst to utleveringer av antidepressiva i løpet av året ble definert som kontinuerlige antidepressivabrukere. Studiepopulasjonen for hvert år ble dannet ved å slå sammen kontinuerlige betablokkerbrukere og kontinuerlige antidepressivabrukere som hadde fått utlevert samme preparat gjennom hele studieåret (betablokkerbrukere komedisinert med antidepressiva).

Individene i studiepopulasjonen ble fordelt inn i følgende grupper for hvert studieår (2007 og 2012 (vedlegg 1):

Betablokkerbrukere:

- Metoprolol (utgangspunkt)
- Alternative betablokkere: atenolol og bisoprolol
- Andre betablokkere: pindolol, propranolol, timolol, sotalol, labetalol, karvedilol

Antidepressivabrukere:

- Potente CYP2D6-hemmere: paroksetin, fluoksetin, bupropion
- Moderate CYP2D6-hemmere: escitalopram, citalopram, duloksetin

- Antidepressiva med begrenset interaksjonspotensial: sertralin, venlafaksin, mirtazapin, mianserin, reboksetin
- Andre antidepressiva: amitriptylin, trimipramin, doksepin, klomipramin, nortriptylin, imipramin, moklobemid, fluvoksamin, nefazodon, fenelzin, tranlycypromin og agomelatin.

2.3 Analyser og datapresentasjon

Komedikasjon av metoprolol og antidepressiva definert som potente/moderate CYP2D6-hemmere ble sammenlignet med komedikasjon av metoprolol og antidepressiva som har begrenset/ingen CYP2D6-hemming. Målevariablene frekvens, prosentvis endring og odds ratio (OR) ble brukt til å gjøre statistiske beregninger. Analysene ble utført i Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versjon 20.0.

Gjennomsnittlig daglig dose metoprolol ble beregnet med utgangspunkt i utlevert tablettstyrke. Det ble gjort en antakelse om at dosering av metoprolol var 1 tablett daglig.

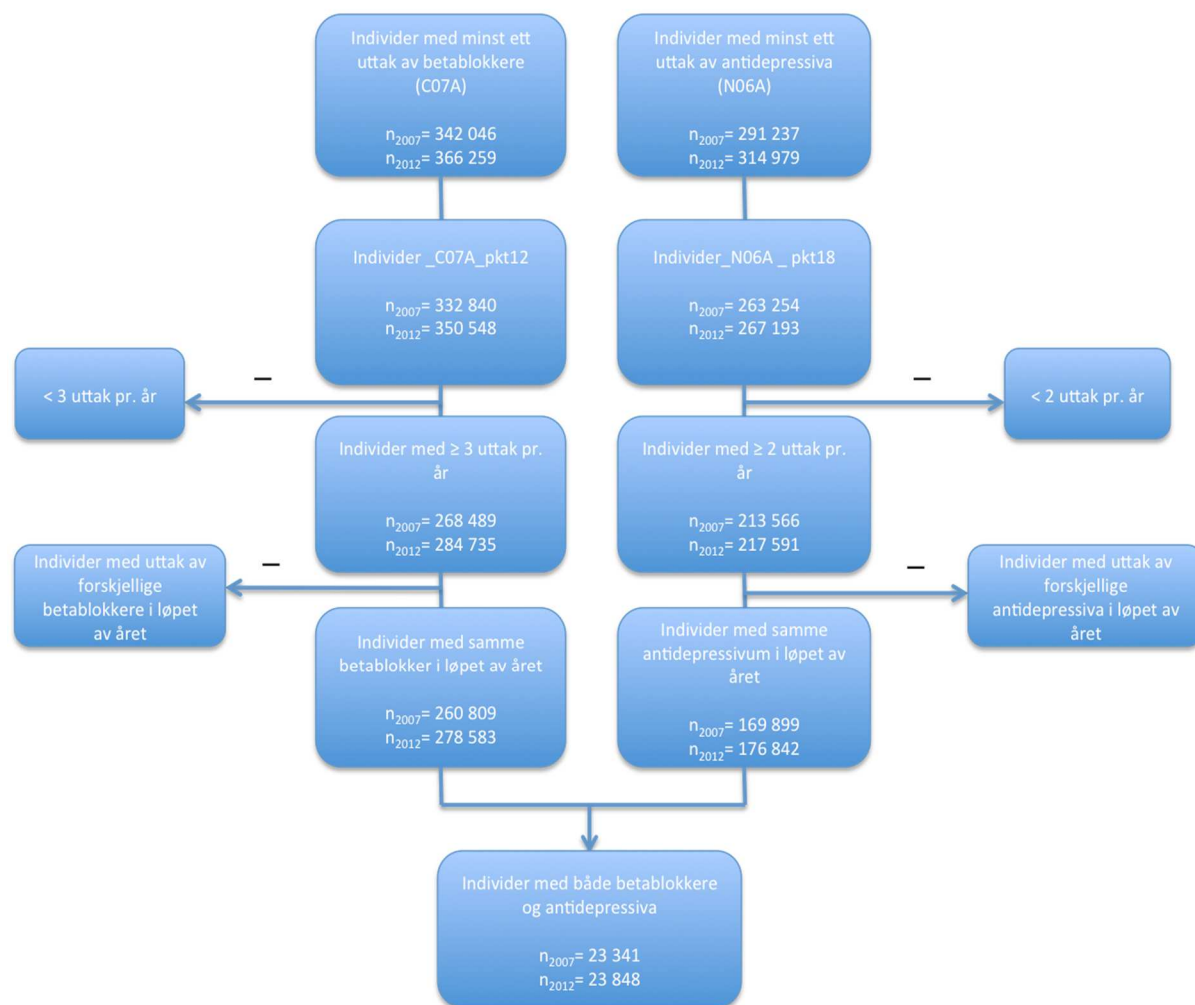
2.4 Personvern/etikk

Dataene ble anvendt til de formål som er angitt i forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret), § 1-3 (47). Datafilene inneholdt ikke personidentifiserbare data og studien var derfor ikke meldepliktig til Regional etisk komite (47, 48).

3 Resultater

3.1 Demografiske karakteristika

Av utgangspopulasjonen var omtrent 80 % av betablokkerbrukerne og 70 % av antidepressivabrukerne kontinuerlige brukere, etter kriteriene definert i Materiale og metode (figur 3.1.1). Blant kontinuerlige betablokkerbrukere, brukte ca. 97-98 % samme preparat gjennom hele studieåret (figur 3.1.1). Betablokkerbrukere behandlet med antidepressiva (studiepopulasjonen) utgjorde ca. 9 % av totalt antall kontinuerlige betablokkerbrukere i begge studieårene (figur 3.3.1).



Figur 3.1.1. Flytskjema over inkluderte brukere av betablokkere og antidepressiva i 2007 og 2012

Betablokkerbrukerne var tilnærmet 50/50 fordelt på kjønn, mens flere kvinner enn menn brukte antidepressiva (tabell 3.1.2). Studiepopulasjonen besto av flere kvinner enn menn både i 2007 og 2012 (tabell 3.1.2).

Tabell 3.1.2. Kjønnfordeling av kontinuerlige brukere i hver legemiddelgruppe

Årstall	2007 n (%)			2012 n (%)		
Kjønn	M	K	Total	M	K	Total
Kontinuerlige betablokkerbrukere	130 572 (51 %)	130 237 (49 %)	260 809 (100 %)	143 107 (51 %)	135 476 (49 %)	278 583 (100 %)
Kontinuerlige antidepressivabrukere	55 519 (33 %)	114 380 (67 %)	169 899 (100 %)	59 603 (34 %)	117 239 (66 %)	176 842 (100 %)
Studiepopulasjon	8 084 (35 %)	15 257 (65 %)	23 341 (100 %)	8 625 (36 %)	15 223 (64 %)	23 848 (100 %)

Antall mannlige (M) og kvinnelige (K) brukere av samme betablokker/antidepressivt legemiddel og betablokkerbrukere komedisinert med antidepressiva (studiepopulasjon) i hvert studieår.

Gjennomsnittsalderen var ca. 70 år blant kontinuerlige betablokkerebrukere, mens den blant kontinuerlige antidepressivabrukere var 10-15 år lavere (tabell 3.1.3). I studiepopulasjonen var gjennomsnittsalderen 68,9 år (spredning 15-105 år) i 2007 og 70,6 år (spredning 18-103 år) i 2012 (tabell 3.1.3). Blant betablokkerbrukerne var 93-94 % 50 år eller eldre, mens 30-40 % av kontinuerlige antidepressivabrukerne var under 50 år. Studiepopulasjonen tilsvarte betablokkerbrukerne med hensyn på alderfordeling (tabell 3.1.3).

Tabell 3.1.3. Aldersfordeling av kontinuerlige brukere inndelt etter legemiddelgruppe

2007	<35 år	35-49 år	50-64 år	>65 år	Alder gjennomsnitt (95 % KI)
Kontinuerlige betablokkerbrukere	1 736	15 491	77 649	165 933	69,1 (69,1-69,2)
Kontinuerlige antidepressivabrukere	14 931	36 945	49 210	68 813	60,1 (60,0-60,4)
Studiepopulasjon	158	1 698	7 118	14 367	68,9 (68,7-69,1)
2012					
Kontinuerlige betablokkerbrukere	1 795	13 818	69 862	193 108	70,3 (70,2-70,3)
Kontinuerlige antidepressivabrukere	27 458	43 025	50 111	56 248	54,9 (54,8-55,0)
Studiepopulasjon	133	1 353	6 189	16 173	70,6 (70,4-70,7)

Legemiddelbrukerne er delt inn i tre grupper; kontinuerlige betablokkerbrukere, kontinuerlige antidepressivabrukere og studiepopulasjon definert som betablokkerbrukere komedisinert med antidepressiva.

3.2 Kontinuerlige betablokkerbrukere

Antall kontinuerlige betablokkerbrukere som fikk utlevert samme preparat utgjorde 260 809 i 2007 og 278 583 i 2012, fordelt på 10 forskjellige betablokkersubstanser (figur 3.1.1 og tabell 3.2.1). Metoprolol var mest brukt av alle betablokkerne med en andel på 71 % i 2007 og 75 % i 2012 (tabell 3.2.1). Mens antall metoprololbrukere økte med 14 % fra 2007 til 2012, var det liten endring i totalt antall brukere av alternative betablokkere (tabell 3.2.1).

Tabell 3.2.1. Antall kontinuerlige brukere med samme betablokker i løpet av året 2007 og 2012. *Ikke markedsførte preparater/avregistrerte preparater

Kontinuerlige betablokkerbrukere	2007	2012	
Betablokker	n (%)	n (%)	Prosentvis endring
CYP2D6-substrat			
Metoprolol	184 134 (71)	209 120 (75)	+14
Alternative betablokkere			
Atenolol	36 395 (14)	24 663 (9)	-32
Bisoprolol	7 211 (3)	17 770 (6)	+146
Andre betablokkere			
Karvedilol	17 377 (7)	15 808 (6)	-9
Sotalol	7 180 (3)	4 586 (2)	-36
Propranolol	6 650 (3)	5 709 (2)	-14
Labetalol	946	902	-5
Timolol	892	1	-100
Pindolol	20	3	-85
Nadolol	4	21	+425
Total n (%)	260 809 (100)	278 583 (100)	+7

3.3 Kontinuerlige antidepressivabrukere

Antall kontinuerlige antidepressivabrukere økte fra 169 899 i 2007 til 176 842 i 2012 (4 %) (tabell 3.2.2). I samsvar med økningen i totalt antall antidepressivabrukere, økte antall kontinuerlige brukere av potente CYP2D6-hemmende antidepressiva med ca. 6 % fra 18 842 til 19 903 (tabell 3.2.2). Størst prosentvis økning fra 2007 til 2012 ble observert for brukere av moderate CYP2D6-hemmere (13 %), etterfulgt av alternative antidepressiva (11 %) (tabell 3.2.2). Andre antidepressiva (amitriptylin, trimiprain, doksepin, klomipramin, notriptilylin, imipramin, opipramol, lofepramin, moklobemid, fluvoksamin, fenelzin, nefazodon,

tranylcypromin og agomelatin) hadde en prosentvis reduksjon på 42 % (10 026 personer) (tabell 3.2.2).

Tabell 3.2.2: Antall kontinuerlige brukere med samme antidepressivt legemiddel i løpet av 2007 og 2012 i hver legemiddelgruppe

Kontinuerlige antidepressivabrukere	2007	2012	
Antidepressiva	n (%)	n (%)	Prosentvis endring
Potente CYP2D6-hemmere			
Paroksetin	13 775 (8)	10 883 (6)	-21
Fluoksetin	5 059 (3)	6 054 (3)	+20
Bupropion	8	2 966 (2)	-
Moderate CYP2D6-hemmere			
Escitalopram	50 193 (30)	67 974 (38)	+35
Citalopram	24 903 (15)	18 263 (10)	-27
Duloksetin	1 258 (1)	390	-69
Antidepressiva med begrenset interaksjonspotensial			
Sertralin	16 621 (10)	17 983 (10)	+8
Venlafaksin	15 430 (9)	18 169 (10)	+18
Mirtazapin	9 709 (6)	12 497 (7)	+29
Mianserin	8 732 (5)	7 500 (4)	-14
Reboksetin	162	140	-14
Andre antidepressiva			
Amitriptylin	12 156 (7)	5 444 (3)	-55
Trimipramin	5 116 (3)	3 717 (2)	-27
Doksepin	2 511 (2)	1 543 (1)	-39
Klomipramin	2 342 (1)	1 830 (1)	-22
Nortriptylin	614	583	-5
Imipramin*	7	4	-43
Opipramol*	1	1	-
Lofepramin*	2	0	-
Moklobemid	752	482	-36
Fluvoksamin	452	384	-15
Fenelzin*	62	22	-65
Nefazodon*	29	6	-79
Tranylcypromin*	5	3	-40
Agomelatin	0	4	-
Total n (%)	169 899 (100)	176 842 (100)	+4

3.4 Samtidig bruk av betablokkere og antidepressiva

Antall betablokkerbrukere komedisinert med antidepressiva (studiepopulasjonen) utgjorde 23 341 i 2007 og 23 848 i 2012 (figur 3.1.1), hvorav henholdsvis 15 658 og 17 065 ble behandlet med metoprolol (tabell 3.3.1 og vedlegg 1). For 75-80 % av metoprololbrukerne hadde samme rekviert forskrevet både metoprolol og antidepressiva (data ikke vist).

Metoprololbrukere hadde en signifikant lavere odds for å få forskrevet potente CYP2D6-hemmere, sammenlignet med andre antidepressiva, i 2012 versus 2007 (OR 0,77; 95 % KI 0,71-0,84) (tabell 3.3.1). Samtidig ble det observert en høyere odds for komedikasjon med moderate CYP2D6-hemmere (OR 1,20; 95 % KI 1,15-1,25) og antidepressiva med begrenset interaksjonspotensial (OR 1,27; 95 % KI 1,21-1,33).

Det var ingen endring i forekomst av alternative ikke-interagerende betablokkere (atenolol og bisoprolol) kombinert med potente CYP2D6-hemmere, mens sannsynligheten for kombinasjon med en moderat CYP2D6-hemmer var økt med 30 %-40 % i 2012 versus 2007 (tabell 3.3.1). Sannsynligheten for at en betablokkerbruker ble komedisinert med andre antidepressiva var redusert med 40 %-50 % (tabell 3.3.1).

Tabell 3.3.1. Odds ratio for komedikasjon av betablokkere og antidepressiva

	Potente CYP2D6-hemmere			Moderate CYP2D6-hemmere			Antidepressiva med begrenset interaksjonspotensial			Andre antidepressiva		
	2007	2012	Odds ratio (95 % KI)	2007	2012	Odds ratio (95 % KI)	2007	2012	Odds ratio (95 % KI)	2007	2012	Odds ratio (95 % KI)
Metoprolol	1 476	1 270	0,77 (0,71-0,84)	6 407	7 731	1,20 (1,15-1,25)	4 593	5 886	1,27 (1,21-1,33)	3 182	2 178	0,57 (0,54-0,61)
Atenolol	415	303	1,05 (0,90-1,23)	1 247	1 043	1,33 (1,20-1,48)	1 050	809	1,15 (1,03-1,28)	924	391	0,53 (0,47-0,61)
Bisoprolol	79	175	0,98 (0,74-1,30)	297	803	1,37 (1,16-1,64)	236	544	1,03 (0,86-1,24)	148	192	0,52 (0,41-0,66)

Data er basert på antall brukere av betablokkere (metoprolol, atenolol og bisoprolol) i kombinasjon med antidepressiva (potente CYP2D6-hemmere, moderate CYP2D6-hemmere, antidepressiva med begrenset interaksjonspotensial og andre antidepressiva som beskrevet i Materiale og metode) i 2007 og 2012.

Gjennomsnittlige daglige doser metoprolol hos kontinuerlige metoprololbrukere med og uten samtidig bruk av antidepressiva er vist i tabell 3.3.2. Gjennomsnittlig daglig dose for kontinuerlige metoprololbrukere ble redusert fra 74 ± 42 mg i 2007 til 66 ± 39 mg i 2012. For metoprololbrukere komedisinert med potente eller moderate CYP2D6-hemmere ble gjennomsnittlig daglig dose redusert med 10 mg fra henholdsvis 72 ± 41 og 70 ± 41 mg i 2007 til 62 ± 38 og 60 ± 36 mg i 2012.

For tablettstyrkene på 25 mg og 50 mg ble det observert en økning i antall pasienter for de fleste legemiddelgruppene, mens det for tablettstyrkene på 100 mg og 200 mg oppsto en reduksjon i antall pasienter fra 2007 til 2012.

Tabell 3.3.2. Daglig dose metoprolol

Metoprolol i kombinasjon med ulike grupper antidepressiva												
Kontinuerlige metoprololbrukere												
			Alle antidepressiva		Potente CYP2D6-hemmere		Moderate CYP2D6-hemmere		Antidepressiva med begrenset interaksjonspotensial		Andre antidepressiva	
	2007 (n=184 134)	2012 (n=209 120)	2007 (n=15 658)	2012 (n=17 065)	2007 (n=1 476)	2012 (n=1 270)	2007 (n=6 407)	2012 (n=7 731)	2007 (n=4 593)	2012 (n=5 886)	2007 (n=3 182)	2012 (n=2 178)
Gjennomsnitt ± SD	74 ± 42	66 ± 39	71 ± 41	62 ± 38	72 ± 41	62 ± 38	70 ± 41	60 ± 36	71 ± 42	64 ± 39	75 ± 42	66 ± 39
Gjennomsnitt ± SEM	74 ± 0,1	66 ± 0,1	71 ± 0,3	62 ± 0,3	72 ± 1,1	62 ± 1,1	70 ± 0,5	60 ± 0,4	71 ± 0,6	64 ± 0,5	75 ± 0,7	66 ± 0,8
Median	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Tablettstyrkefordeling (%)												
25 mg	12 %	19 %	14 %	23 %	13 %	23 %	15 %	25 %	15 %	21 %	13 %	19 %
50 mg	46 %	49 %	47 %	49 %	48 %	47 %	48 %	50 %	47 %	49 %	44 %	49 %
100 mg	36 %	29 %	33 %	25 %	33 %	26 %	32 %	23 %	33 %	26 %	37 %	28 %
200 mg	6 %	4 %	6 %	4 %	6 %	3 %	5 %	3 %	6 %	4 %	6 %	4 %

Gjennomsnittlig daglig dose metoprolol ble beregnet med utgangspunkt i utlevert tablettstyrke hos pasienter med og uten komedikasjon med antidepressiva (potente CYP2D6-hemmere, moderate CYP2D6-hemmere, antidepressiva med begrenset interaksjonspotensial og andre antidepressiva som beskrevet i Materiale og metode) i 2007 og 2012. Andel brukere av hver tablettstyrke er oppgitt for de ulike gruppene.

4 Diskusjon

I denne studien ble det sett på komedikasjon av betablokkere og antidepressiva i 2007 og 2012. Studiepopulasjonen utgjorde 23 341 personer i 2007 og 23 848 personer i 2012 (figur 3.1.1 og vedlegg 1), hvilket vil si at ca. 9 % av kontinuerlige betablokkerbrukere ble behandlet med antidepressiva (figur 3.1.1).

Mens betablokkerbrukerne var tilnærmet likt fordelt mellom kjønn, besto antidepressivabrukerne og studiepopulasjonen av flere kvinner enn menn (tabell 3.1.2). Dette er i tråd med tidligere studier (49, 50, 51). En mulig forklaring kan være at kvinner er mer utsatt for å bli rammet av depresjon enn menn (49).

Resultatene viste at metoprolol hadde høyest antall brukere og størst prosentvis økning i antall brukere i begge studieårene, både når det gjaldt monoterapi (henholdsvis 71 % og 75 % av alle kontinuerlige betablokkerbrukere i 2007 og 2012) og komedikasjon med antidepressiva (henholdsvis 67 % og 72 % av studiepopulasjonen) (tabell 3.2.1 og 3.3.1). Den utstrakte bruken av metoprolol kan forbindes med solid klinisk dokumentasjon og et bredt indikasjonsspekter (52, 53, 54, 55, 56). Studier viser at metoprolol er godt tolerert så lenge kontraindikasjonene tas i betraktning (52). Flere studier har vist at betablokkerbehandling gir redusert mortalitet og morbiditet av kronisk hjertesvikt av forskjellig etiologi (57, 58, 59, 60).

Det var 20 % redusert sannsynlighet for at en metoprololbruker fikk komedikasjon med antidepressiva definert som potente CYP2D6-hemmere i 2012 sammenlignet med 2007 (tabell 3.3.1). Til tross for at både kontinuerlige metoprololbrukere og kontinuerlige brukere av potente CYP2D6-hemmende antidepressiva, steg fra 2007 til 2012 (tabell 3.2.1 og 3.2.2), ble det observert en reduksjon i kombinasjonen av disse. På bakgrunn av at APRIORI var kun tilgjengelig på apotekene, kan en mulig forklaring være at interaksjonsverktøyet har hatt en positiv effekt i farmasøytenes håndtering av legemiddelinteraksjoner (8, 9, 10, 11, 61, 62, 63). At det var 30 % økt sannsynlighet for at en metoprololbruker fikk et antidepressivt legemiddel med begrenset interaksjonspotensial, stemmer med denne antydningen (tabell 3.3.1). I tillegg ble det observert henholdsvis 30 % og 40 % økt sannsynlighet for å få en moderat CYP2D6-hemmer samtidig med de ikke-interagerende betablokkerne atenolol og bisoprolol (tabell 3.3.1). Helhetlig forsterker dette forklaringen om at databasen kan ha

reduisert bruken av den kraftigste interaksjonen (metoprolol i kombinasjon med potente CYP2D6-hemmende antidepressiva). Tidligere studier viser at farmasøytene generelt håndterer potensielt alvorlige interaksjoner godt (62), på bakgrunn av tilgjengelig støtteinformasjon i en interaksjonsdatabase (9, 10) og dybdefokus på eventuelle dosejusteringer ved betydningsfulle interaksjoner (10). Det er nylig vist at implementeringen av den svenske interaksjonsdatabasen SFINX i primærhelsetjenesten, reduserte antall potensielt alvorlige legemiddelinteraksjoner med ca. 17 % (11).

Andre forhold som kan ha ført til bedre interaksjonshåndtering, kan være god faglig kompetanse og tekniske ferdigheter. Både farmasøyten og rekvirenten kan ha vært mer bevisst på potensielt alvorlige interaksjoner, og hatt bedre compliance/oppfølging av terapianbefalingene ved CYP2D6-legemiddelinteraksjoner (10, 62, 64).

Blant antidepressiva med begrenset interaksjonspotensial har venlafaksin og sertralin vist å ha god effekt ved alvorlige depressive lidelser i noen studier (65, 66). Utbredt bruk av disse kan kanskje ha bidratt til økt kombinasjonsbruk med metoprolol (vedlegg 1). Venlafaksin har vist å ha en overlegen effekt i forhold til SSRI-preparatene, både i dose-responsammenheng og risiko for tilbakefall (65). Data har vist at preparatet kan ha en viktig rolle i langvarig forebyggende medisinerings ved depressive episoder, samt behandlingsresistent depresjon (65). Sertralin var blant de første SSRI-preparatene som ble godkjent for klinisk bruk og det har vært tilgjengelig siden 1990 (66). Preparatet er en av de mest foreskrevne SSRI (67).

Sannsynligheten for å få en moderat CYP2D6-hemmer i kombinasjon med metoprolol, var økt med ca. 20 % (OR 1,20; 95 % KI 1,15-1,25) (tabell 3.3.1). Dette samsvarer omtrentlig med funn rapportert i en tidligere retrospektiv tversnittstudie (45), i forbindelse med rekvirerte/utleverte CYP2D6-legemiddelinteraksjoner i Sverige. Pasienter som brukte fluoksetin/paroksetin hadde 20 % lavere sannsynlighet for å bli komedisinert med metoprolol (OR 0,80; 95 % KI 0,76-0,85), i forhold til pasienter som var administrert med citalopram/escitalopram/sertralin (45).

Det ble observert økning i antall brukere av gjennomsnittlige daglige doser på 25 mg og 50 mg, mens antall brukere med 100 mg og 200 mg ble redusert (tabell 3.3.2). Siden den interagerende kombinasjonen metoprolol og moderate CYP2D6-hemmere er tilknyttet et situasjonskriterium for metoprololdoser ≥ 100 mg daglig (35), var dette en positiv endring

som kan indikere at støtteinformasjon i verktøyet kan ha vært brukt til å håndtere interaksjonen. Redusert gjennomsnittlig daglig dose metoprolol med 10 mg (for både komedikasjon med antidepressiva som er moderate og potente CYP2D6-hemmere) (tabell 3.3.2), indikerte sikrere legemiddelbehandling for pasientene. For pasientene som brukte 100 mg og 200 mg kan det hende at kombinasjonen hadde vært bruk i langt tid, uten tegn til at interaksjonen hadde gitt kliniske konsekvenser. Når det gjelder komedikasjonen metoprolol og escitalopram er det i en tidligere studie observert en dobling i systemisk nivå av metoprolol (35). Noen studier definerer escitalopram/citalopram som en gruppe antidepressiva med begrenset/ingen CYP2D6-hemming (45, 68). Det har vært konkludert med at mange metoprololbrukere kan tolerere interaksjonsgraden med escitalopram/citalopram (25). En bakenforliggende årsak til økningen kan derfor være at interaksjonen har vært vurdert som ikke klinisk relevant, og at rekvirenten har tatt beslutningen om å opprettholde behandlingen.

Blant de første utleveringene av metoprolol i kombinasjon med de ulike antidepressivagruppene (potente CYP2D6-hemmere, moderate CYP2D6-hemmere, antidepressiva med begrenset interaksjonspotensial og andre antidepressiva definert i metodedelen), hadde 80 % av pasientene fått forskrevet begge legemidlene av samme rekvirent (data ikke vist). Det var ingen vesentlig forskjell mellom de ulike antidepressivagruppene i kombinasjon med metoprolol (data ikke vist). Hvis flere forskjellige rekvirenter hadde vært involvert, kunne dette medføre uoversiktighet i forskrivningspraksisen og fare for at flere brukte koforskrivningen metoprolol og potente/moderate CYP2D6-hemmere (69).

En annen mulig forklaring på at sannsynligheten økte for komedikasjon med en moderat CYP2D6-hemmer i kombinasjon med metoprolol, kan være at komedikasjonen var håndtert tidligere (64) og at det dermed var redusert/ingen interaksjonsfare for pasienten. En studie undersøkte håndteringen av et høyt antall interaksjonsvarsler detektert i nederlandske apotek (64). Det var omtrent 20 interaksjonsvarsler som fremkom hyppigst (76 % av alle interaksjonsvarsler), hvor en av dem involverte legemiddelbehandling mot hjertekarsykdommer. Farmasøytene konkluderte med at 2/3 av dem var interaksjoner som var håndtert tidligere. Andre mulige grunner til at det ikke var foretatt intervensjoner var for eksempel upassende eller ikke-relevante varsler (64).

Andre grunner til at odds ratio økte for metoprolol i kombinasjon med moderate CYP2D6-hemmere, kan være at interaksjonsdatabasen ikke har vært brukt riktig. Med andre ord kan et utfall ha vært overstyring av interaksjonsvarsler (62). I en sveitsisk studie ble det sett nærmere på håndteringen av interaksjonsvarsler i apotek (62). Det viste seg at farmasøytene overstyrte legemiddelinteraksjoner som var ikke-relevante eller hadde moderat interaksjonspotensial. De potensielt alvorlige interaksjonene ble programmert til å fremkomme med et symbol på skjermen. Det ble konkludert med at interaksjonsdatabasene trenger bedre sensitivitet og mer spesifikk informasjon. Farmasøytene konsentrerte seg godt om håndteringen av potensielt farlige interaksjoner (62).

Økt antall metoprololbrukere komedisinert med antidepressiva som er moderate CYP2D6-hemmere i stedet for potente CYP2D6-hemmere (tabell 3.3.1), vil uansett være et bedre utfall siden sistnevnte utgjør den kraftigste interaksjonen blant CYP2D6-hemmende antidepressiva.

Ingen vesentlig endring ble observert ved sannsynligheten for at en potent CYP2D6-hemmer ble brukt samtidig med ikke-interagerende alternative betablokkere (atenolol/bisoprolol) (tabell 3.3.1). Disse alternative betablokkerne kan imidlertid ha dokumentasjon og indikasjonsområde som skiller seg fra metoprolol (40, 41, 42, 43). I tillegg er kunnskapsgrunnlaget best for metoprolol (70, 71). Studier viser blant annet at dokumentasjonen for atenolol er dårligere enn for metoprolol ved enkelte indikasjoner (44, 72).

4.1 Metodologiske forhold

Reseptregisteret inneholder informasjon om utleverte medikamenter og ikke hvilke medisiner pasienter har brukt (46). Det er derfor usikkert om pasientene har inntatt det foreskrevne legemidlet og fulgt opp anbefalt dosering og behandlingsvarighet.

Informasjon om sykehus- og sykehjemspasienter finnes heller ikke i reseptregisteret. Det er rimelig å anta at denne pasientgruppen utgjør en stor andel, ettersom de mest hyppigste brukerne av for eksempel betablokkere kan finnes i den eldre befolkningen (73, 74).

Bakgrunnen for den konservative beslutningen om uttakene for betablokkere (metoprolol, atenolol og bisoprolol) og antidepressiva (potente- og moderate CYP2D6-hemmere), var henholdsvis definisjonen om 3 uttak per år og 2 uttak per år som øker sannsynligheten for at de kan ha vært brukt samtidig.

Med utgangspunkt i en antakelse om doseringen 1 tablett daglig fikk vi lave gjennomsnittlige daglige doser. Det kan være mulig at denne antakelsen ikke var fullt så god, på tanke med pasienter som for eksempel hadde fått doseringen to ganger i daglig. Eventuelle endringer i pasientenes legemiddelbehandling (legemiddelbytte) var også ukjent.

Trender i legemiddelbruken i Norge kan ha gitt en negativ innvirkning på resultatene, med hensyn til eventuell endring i bruken av antidepressiva. For eksempel kan dette gjelde overgangen fra TCA til SSRI, og spesielt bruken av citalopram/escitalopram (75, 76, 77, 78).

5 Konklusjon

Antall metoprololbrukere komedisinert med potente CYP2D6-hemmende antidepressiva er redusert fra 2007 til 2012. Dette indikerer at bruk av interaksjonsdatabasen APRIORI i apotek kan ha bidratt til å redusere risiko for uheldige effekter som følge av legemiddelinteraksjoner.

Referanser

1. Sandson N B, Cozza K L, Armstrong S C, et al. Drug interactions casebook: the cytochrome P450 system and beyond. Washington: American Psychiatric Publ.; 2003.
2. Cruciol-Souza J M, Thomson J C. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci*. 2006;9(3):427-33.
3. Obreli-Neto P R, Nobili A, de Oliveira Baldoni A, et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(12):1667-76.
4. Spigset O. Interaksjoner. 2012-06-25 [cited 2014-12-09]. In: Norsk legemiddelhåndbok [Internet]. Legemiddelhåndboka, [cited 2014-12-09]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/93831?expand=1>.
5. Muir A J, Sanders L L, Wilkinson W E, et al. Reducing medication regimen complexity: a controlled trial. *J Gen Intern Med*. 2001;16(2):77-82.
6. Nelson S D, LaFleur J, Hunter E, et al. Identifying and communicating clinically meaningful drug-drug interactions. *J Pharm Pract*. 2014 pii: 0897190014544793:[Epub ahead of print].
7. Strandell J, Bate A, Lindquist M, et al. Drug-drug interactions - a preventable patient safety issue? *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(1):144-6.
8. Vonbach P, Dubied A, Krahenbuhl S, et al. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci*. 2008;30(4):367-74.
9. Duke J D, Bolchini D. A successful model and visual design for creating context-aware drug-drug interaction alerts. *AMIA Annu Symp Proc*. 2011;2011:339-48.
10. Indermitte J, Erba L, Beutler M, et al. Management of potential drug interactions in community pharmacies: a questionnaire-based survey in Switzerland. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(3):297-305.
11. Andersson M L, Bottiger Y, Lindh J D, et al. Impact of the drug-drug interaction database SFINX on prevalence of potentially serious drug-drug interactions in primary health care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):565-71.
12. APRIORI brukerinformasjon: Apotekforeningen; 2008 [2014-12-08]. Available from: http://www.apotek.no/Files/Filer/pdf/APRIORI_manual_NY.pdf.
13. Rapport (antall brukere) fra Reseptregisteret: Folkehelseinstituttet; 2013 [2014-12-08]. Søkekriterier: C07A, N6A, antall brukere, året 2013, begge kjønn, alle aldre, hele landet]. Available from: <http://www.reseptregisteret.no/>.
14. Wuttke H, Rau T, Heide R, et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(4):429-37.
15. Bijl M J, Visser L E, van Schaik R H N, et al. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in [beta]-blocker users. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;85(1):45-50.
16. Interaksjonsdata fra Forskrivnings- og ekspedisjonsstøtte (FEST): Statens legemiddelverk; [2014-12-08]. Available from: http://www.legemiddelverket.no/Bruk_og_raad/FEST/hva_er_fest/Sider/default.aspx.
17. Lespérance F, Frasure-Smith N. Depression in patients with cardiac disease: a practical review. *J Psychosom Res* 2000;48(4-5):379-91.
18. Thombs B D, de Jonge P, Coyne J C, et al. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *Jama*. 2008;300(18):2161-71.

19. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *Jama*. 1993;270(15):1819-25.
20. Bogner H R, Dahlberg B, de Vries H F, et al. Older patients' views on the relationship between depression and heart disease. *Fam Med*. 2008;40(9):652-7.
21. Vaccarino V, Krumholz H M, Yarzebski J, et al. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2001;134(3):173-81.
22. Franklin S S, Larson M G, Khan S A, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103(9):1245-9.
23. Reckelhoff J F. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001;37(5):1199-208.
24. Burt V L, Whelton P, Roccella E J, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25(3):305-13.
25. Molden E, Spigset O. [Interactions between metoprolol and antidepressants]. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2011;131(18):1777-9.
26. Lacasse J R, Leo J. Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Med*. 2005;2(12):e392.
27. Goryachkina K, Burbello A, Boldueva S, et al. Inhibition of metoprolol metabolism and potentiation of its effects by paroxetine in routinely treated patients with acute myocardial infarction (AMI). *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(3):275-82.
28. König F, Hafele M, Hauger B, et al. [Bradycardia after beginning therapy with metoprolol and paroxetine]. *Psychiatr Prax*. 1996;23(5):244-5.
29. Onalan O, Cumurcu B E, Bekar L. Complete atrioventricular block associated with concomitant use of metoprolol and paroxetine. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):595-9.
30. Walley T, Pirmohamed M, Proudlove C, et al. Interaction of metoprolol and fluoxetine. *Lancet*. 1993;341(8850):967-8.
31. McCollum D L, Greene J L, McGuire D K. Severe sinus bradycardia after initiation of bupropion therapy: a probable drug-drug interaction with metoprolol. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2004;18(4):329-30.
32. Hemeryck A, Lefebvre R A, De Vriendt C, et al. Paroxetine affects metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67(3):283-91.
33. Amchin J, Ereshefsky L, Zarycranski W, et al. Effect of venlafaxine versus fluoxetine on metabolism of dextromethorphan, a CYP2D6 probe. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(4):443-51.
34. Guzey C, Norstrom A, Spigset O. Change from the CYP2D6 extensive metabolizer to the poor metabolizer phenotype during treatment with bupropion. *Ther Drug Monit*. 2002;24(3):436-7.
35. Preskorn S H, Greenblatt D J, Flockhart D, et al. Comparison of duloxetine, escitalopram, and sertraline effects on cytochrome P450 2D6 function in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(1):28-34.
36. Burrows G D, Maguire K P, Norman T R. Antidepressant efficacy and tolerability of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine: a review. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 14:4-7.
37. Remeron felleskatalogtekst: Felleskatalogen; 2014 [2014-12-08]. Available from: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/remeron-remeron-s-organon-563380>.
38. Shahzad N, Ahmad J, Khan W, et al. Interactions of atenolol with alprazolam/escitalopram on anxiety, depression and oxidative stress. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;117:79-84.

39. Brodde O E, Kroemer H K. Drug-drug interactions of beta-adrenoceptor blockers. *Arzneimittelforschung*. 2003;53(12):814-22.
40. Dahlof B, Devereux R B, Kjeldsen S E, et al. Atenolol as a comparator in outcome trials in hypertension: a correct choice in the past, but not for the future? *Blood Press*. 2007;16(1):6-12.
41. Ablad B, Bjuro T, Bjorkman J A, et al. Prevention of ventricular fibrillation requires central beta-adrenoceptor blockade in rabbits. *Scand Cardiovasc J*. 2007;41(4):221-9.
42. Christensen K L, Mulvany M J. Vasodilatation, not hypotension, improves resistance vessel design during treatment of essential hypertension: a literature survey. *J Hypertens*. 2001;19(6):1001-6.
43. Sarafidis P, Bogojevic Z, Basta E, et al. Comparative efficacy of two different beta-blockers on 24-hour blood pressure control. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(2):112-8.
44. Aursnes I, Osnes J B, Tvette I F, et al. Does atenolol differ from other beta-adrenergic blockers? *BMC Clin Pharmacol*. 2007;7:4.
45. Mannheimer B, Wettermark B, Lundberg M, et al. Nationwide drug-dispensing data reveal important differences in adherence to drug label recommendations on CYP2D6-dependent drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(4):411-7.
46. Reseptregisteret: Folkehelseinstituttet; [2014-12-08]. Available from: <http://www.reseptregisteret.no/Viktig.aspx>.
47. Reseptregisteret. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister, 1250. Sect. § 1-3 Reseptregisterets formål.
48. Utlevering av data fra Reseptregisteret: Folkehelseinstituttet; [2014-12-08]. Available from: <http://www.fhi.no/artikler/?id=53577>.
49. Karger A. [Gender differences in depression]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014;57(9):1092-8.
50. Leening M J, Ferket B S, Steyerberg E W, et al. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study. *Bmj*. 2014;349:g5992.
51. Bertakis K D, Azari R, Helms L J, et al. Gender differences in the utilization of health care services. *J Fam Pract*. 2000;49(2):147-52.
52. Cozlea D L, Farcas D M, Vari C, et al. The efficiency of metoprolol tartrate in the treatment of pure arterial hypertension at patients with coronary artery disease and the risk factors associated Farmacia. 2013;61(4):713-24.
53. Kaplan N M. Beta-blockers in hypertension: adding insult to injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1490-1.
54. Lindholm L H, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9496):1545-53.
55. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25(15):1341-62.
56. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press*. 2009;18(6):308-47.
57. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
58. Cleland J G, Goode K, Erhardt L, et al. A description of the clinical characteristics at baseline of patients recruited into the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2004;18(2):139-52.
59. Poole-Wilson P A, Swedberg K, Cleland J G, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or

Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9377):7-13.

60. Willenheimer R, van Veldhuisen D J, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112(16):2426-35.
61. Patel P S, Rana D A, Suthar J V, et al. A study of potential adverse drug-drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm*. 2014;5(2):44-8.
62. Indermitte J, Beutler M, Bruppacher R, et al. Management of drug-interaction alerts in community pharmacies. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(2):133-42.
63. Moura C S, Prado N M, Belo N O, et al. Evaluation of drug-drug interaction screening software combined with pharmacist intervention. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(4):547-52.
64. Buurma H, De Smet P A, Egberts A C. Clinical risk management in Dutch community pharmacies: the case of drug-drug interactions. *Drug Saf*. 2006;29(8):723-32.
65. Bauer M, Tharmanathan P, Volz H P, et al. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(3):172-85.
66. Grimsley S R, Jann M W. Paroxetine, sertraline, and fluvoxamine: new selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharm*. 1992;11(11):930-57.
67. Sanchez C, Reines E H, Montgomery S A. A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: are they all alike? *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(4):185-96.
68. Kurdyak P A, Manno M, Gomes T, et al. Antidepressants, metoprolol and the risk of bradycardia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2012;2(2):43-9.
69. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J clin pharm ther* 2007;32(2):113-21.
70. Bouzamondo A, Hulot J, Sanchez P, et al. Beta - blocker treatment in heart failure. *Fundam Clin Pharmacol*. 2001;15(2):95-109.
71. Hjalmarson Å, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Jama*. 2000;283(10):1295-302.
72. Aursnes I, Osnes J-B. Atenolol Versus Other Beta-Adrenergic Blockers. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(22):2101-2.
73. Definition of an older or elderly person: World Health Organization; [2014-12-08]. Available from: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>.
74. Rapport (aldersfordeling) fra Reseptregisteret Folkehelseinstituttet; 2013 [2014-12-14]. Søkekriterier: C07A, N6A, antall brukere, året 2013, alle aldersgrupper, begge kjønn, hele landet].
75. Bramness J G, Hausken A M, Sakshaug S, et al. [Prescription of selective serotonin reuptake inhibitors 1990-2004]. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2005;125(18):2470-3.
76. Emslie G, Judge R. Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors: use during pregnancy, in children/adolescents and in the elderly. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;403:26-34.
77. Tan J Y, Levin G M. Citalopram in the treatment of depression and other potential uses in psychiatry. *Pharmacotherapy*. 1999;19(6):675-89.
78. Parker N G, Brown C S. Citalopram in the treatment of depression. *Ann Pharmacother*. 2000;34(6):761-71.

Vedlegg

Vedlegg 1: Betablokkerbrukere behandlet med antidepressiva

Type betablokker	Andre betablokkere							
	Metoprolol		Atenolol		Bisoprolol		Pindolol, propranolol, timolol, sotalol, labetalol, karvedilol	Propranolol, timolol, sotalol, labetalol, karvedilol
	2007 n (%)	2012 n (%)	2007 n (%)	2012 n (%)	2007 n (%)	2012 n (%)	2007 n (%)	2012 n (%)
Potente CYP2D6-hemmere								
Paroksetin	1 261 (8)	960 (6)	367 (10)	250 (10)	72 (10)	135 (8)	300 (9)	181 (7)
Fluoksetin	215 (1)	209 (1)	48 (1)	39 (2)	7 (1)	25 (2)	69 (2)	47 (2)
Bupropion	0	101 (1)	-	14 (1)	-	15 (1)	-	25 (1)
	1476 (9)	1270 (7)	415 (11)	303 (12)	79 (10)	175 (10)	369 (11)	253 (10)
Moderate CYP2D6-hemmere								
Escitalopram	3 706 (24)	5 645 (33)	691 (19)	714 (28)	192 (25)	611 (36)	766 (23)	816 (32)
Citalopram	2 653 (17)	2 064 (12)	547 (15)	328 (13)	101 (13)	191 (11)	477 (15)	277 (11)
Duloksetin	48	22 (0)	9 (0)	1 (0)	4 (1)	1 (0)	22 (1)	2 (0)
	6 407 (41)	7 731 (45)	1 247 (34)	1 043 (41)	297 (39)	803 (47)	1 265 (39)	1 095 (43)
Antidepressiva med begrenset interaksjonspotensial								
Sertralin	1 427	1 600	368	256	61	123	301	240
Minaserin	1 125	1 166	253	148	56	109	230	155
Mirtazapin	1 057	1 712	213	219	61	181	201	220
Venlafaksin	973	1 401	215	185	57	128	202	233
Reboksetin	11	7	1	1	1	3	2	0
	4 593	5 886	1 050	809	236	544	936	848
Andre antidepressiva								
Amitriptylin	1 590	872	418	139	78	76	331	104
Trimipramin	694	602	203	96	31	52	173	95
Doksepin	454	316	148	76	19	26	99	49
Klomipramin	247	235	98	54	11	23	66	48
Nortriptylin	85	71	20	11	5	6	20	13
Imipramin	1	0	0	0	0	0	1	0
Moklobemid	75	55	26	12	4	5	19	12
Fluvoksamin	33	24	11	3	0	3	7	5
Nefazodon	2	0	0	0	0	1	0	0
Fenelzin	0	2	0	0	0	0	1	0
Tranlycypromin	1	0	0	0	0	0	0	1
Agomelatin	0	1	0	0	0	0	0	0
	3 182	2 178	924	391	148	192	717	327
Total n (%)	15 658 (100)	17 065 (100)	3 636 (100)	2 546 (100)	760 (100)	1 714 (100)	3 287 (100)	2 523 (100)

Vedlegg 2: Liste over refusjonskoder som tilsvarer refusjonspunktnummer 12 i ATC-gruppen C07A

Refusjonskode ICD-10:

I12: Hypertensiv nyresykdom
O14: Preeklampsi
O15: Eklampsi
R60: Ødem, ikke klassifisert annet sted
-22: Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt
-26: Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)
I10: Essensiell (primær) hypertensjon
I11: Hypertensiv hjertesykdom
I13: Hypertensiv hjerte- og nyresykdom
I15: Sekundær hypertensjon
I20: Angina pectoris
I21: Akutt hjerteinfarkt
I22: Påfølgende hjerteinfarkt
I25: Kronisk iskemisk hjertesykdom
I42: Kardiomyopati
I45: Andre ledningsforstyrrelser
I47: Paroksysmal takykardi
I48: Atrieflimmer og atrieflutter
I49: Annen hjerterytmie
I50: Hjertesvikt
I81: Portvenetrombose
I95: Hypotensjon
O10: Foruteks. hypertensjon som komp. sv.sk., fødsel og barseltid
O11: Preeklampsi med kronisk hypertensjon i tillegg
O13: Svangerskaphypertensjon
O16: Uspesifisert hypertensjon hos mor
Q23: Medfødte misdannelser i aortaklaff og mitralklaff

Refusjonskode ICPC-2:

A89: Komplikasjoner/problemer med protese
W81: Svangerskapsforgiftning
-11: Antikoagulasjon - teknisk bruk
-22: Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt
-26: Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)
-27: Betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon)
K74: Iskemisk hjertesykdom med angina
K75: Akutt hjerteinfarkt
K76: Iskemisk hjertesykdom kronisk IKA
K77: Hjertesvikt
K78: Atrieflimmer/flutter
K79: Paroksysmal takykardi
K80: Hjerterytmie IKA
K84: Hjertesykdom IKA
K86: Hypertensjon ukomplisert
K87: Hypertensjon med komplikasjoner
K89: Forbigående cerebral iskemi

Vedlegg 3: Liste over refusjonskoder som tilsvarer refusjonspunktnummer 18 i ATC-gruppe N06A

Refusjonskode ICD-10:

F90: Hyperkinetiske forstyrrelser
G47: Søvnforstyrrelser
-70: Betydelige atferdsproblemer som krever behandling
-F3: Behandlingskrevende forstyrrelse i stemningsleie ved psykisk lidelse
-F4: Behandlingskrevende angstsymptomer ved psykisk lidelse
F20: Schizofreni
F25: Schizoaffective lidelser (schizoaffective psykoser)
F30: Manisk episode
F31: Bipolar affektiv lidelse
F32: Depressiv episode
F33: Tilbakevendende depressiv lidelse
F40: Agorafobi
F41: Andre angstlidelser
F42: Obsessiv-kompulsiv lidelse (tvangslidelse)
F43: Tilpasningsforstyrrelser og reaksjon på alvorlig belastning
F50.2: Bulimia nervosa
F73: Dyp psykisk utviklingshemming, betydelige atferdsproblemer
F78: Annen psykisk utviklingshemming, betydelige atferdsproblemer

Refusjonskode ICPC-2:

P06: Søvnforstyrrelse
P18: Legemiddelmisbruk
P81: Hyperkinetisk forstyrrelse
P86: Anorexia nervosa/bulimi
-70: Betydelige atferdsproblemer som krever behandling
-72: Behandlingskrevende psykotiske eller psykosenære symptomer ved psykisk lidelse
-73: Behandlingskrevende forstyrrelse i stemningsleie ved psykisk lidelse
-74: Behandlingskrevende angstsymptomer ved psykisk lidelse
P71: Organisk psykisk lidelse IKA
P73: Affektiv lidelse
P74: Angstlidelse
P76: Depressiv lidelse
P79: Fobi/obsessiv-kompulsiv lidelse